

RODRIGO WIDHOLZER BORDINHÃO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECIDIVADA
TRATADA COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

RODRIGO WIDHOLZER BORDINHÃO

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECIDIVADA
TRATADA COM RITUXIMAB: RELATO DE CASO E
REVISÃO DE LITERATURA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof^a. Dr^a. Joanita Angela Gonzaga Del Moral**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ronaldo Bordinhão e Katia Widholzer Bordinhão, por tornar possível a realização de um sonho. Obrigado, sem o amor incondicional de vocês nada disso seria possível.

À minha namorada, Ana Laura Rodrigues, pelo amor, carinho e compreensão. Que nossos caminhos continuem para sempre juntos. Obrigado por me fazer feliz.

À minha família, por todos os momentos de alegria, pelo apoio e união.

À Dra. Joanita Angela Gonzaga Del Moral, professora, orientadora e amiga, pelos ensinamentos, paciência e determinação. Muito obrigado.

Aos amigos, por estarem ao meu lado durante esta fase tão importante de minha vida. Vocês podem contar sempre comigo.

RESUMO

A terapia com anticorpos monoclonais alterou de maneira significativa o desfecho de malignidades como no linfoma não Hodgkin. Estudos recentes têm demonstrado a eficácia e a segurança do uso destes anticorpos em diversas outras doenças como a leucemia linfocítica crônica, o câncer de mama, o câncer de cólon e na leucemia linfoblástica aguda. As células malignas das leucemias expressam diversos antígenos em sua superfície que são utilizados para a determinação dos subtipos imunológicos da doença, esses antígenos também servem como alvo para a terapia direcionada com os anticorpos monoclonais. As células malignas nas leucemias linfoblásticas agudas expressam os antígenos CD10, CD19, CD20, CD22 e CD33 dependendo do seu grau de maturação.

O Rituximab é um anticorpo monoclonal direcionado ao marcador celular CD20, sua eficácia foi comprovada em pacientes com linfoma não Hodgkin CD20⁺ e diversos estudos e relatos de caso têm demonstrado resultados promissores do uso deste anticorpo na leucemia linfoblástica aguda de células B.

Este estudo apresenta as características clínico-biológicas de um paciente de 13 anos de idade diagnosticado com leucemia linfoblástica aguda de células B que apresentou recidiva precoce da doença, foi refratário à quimioterapia de salvamento e que atingiu remissão completa após a utilização de um esquema terapêutico de quimioterapia associada ao rituximab.

ABSTRACT

The monoclonal antibodies therapy modified in significant way the outcome of malignancies as in non-Hodgkin's lymphoma. Recent studies have demonstrated the effectiveness and security of these antibodies in other illnesses as chronic lymphocytic leukemia, breast cancer, colon cancer and in the acute lymphocytic leukemia. The leukemia cells express several surface antigens that are used to determination of the immunologic illness subtypes, the monoclonal antibodies also serve as target therapy to these antigens. The malignant cells in the acute lymphocytic leukemia express the antigens CD10, CD19, CD20, CD22 and CD33 depending on its degree of maturation.

Rituximab is a monoclonal antibody directed to the CD20 cellular marker, its effectiveness was proven in patients with CD20+ non-Hodgkin's lymphoma and diverse studies and case reports have demonstrated promising results in the B-cell acute lymphocytic leukemia.

This study presents the biologic and clinical features of a 13-years-old patient with B-cells acute lymphocytic leukemia that had early relapse, he was refractory to the rescue therapy and achieved complete remission after chemotherapy associated with rituximab.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALL	<i>Acute lymphocytic leukemia</i>
BFM	Grupo Berlin-Frankfurt-Münster
CALLA	Leucemia linfoblástica aguda comum
CCG	<i>Children's Cancer Group</i>
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CL	Contagem de leucócitos
DRM	Doença residual mínima
EV	Endovenosa
FAB	Comitê franco-americano-britânico
GBTLI	Grupo brasileiro de tratamento das leucemias infantis
GMALL	<i>German Multicenter Studies for Adult ALL</i>
Ig	Imunoglobulina
LCR	Líquido-céfalo-raquidiano
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mielocítica aguda
MO	Medula óssea
MoAbs	Anticorpos monoclonais
OMS	Organização Mundial de Saúde
RC	Remissão completa
SNC	Sistema nervoso central
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TIT	Tratamento intratecal

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vi
SUMÁRIO.....	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
4. RELATO DE CASO.....	11
5. DISCUSSÃO.....	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
NORMAS ADOTADAS.....	20

1 INTRODUÇÃO

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia mais comum na infância e a segunda principal causa de morte em crianças menores que 15 anos nos Estados Unidos, e sua incidência máxima ocorre entre 2 e 10 anos de idade.¹ Nos últimos 30 anos o sucesso de cura tem contribuído significativamente para o número crescente de crianças sobreviventes do câncer. Atualmente estima-se que a taxa de sobrevida para crianças diagnosticadas com LLA seja de 80%.^{2,3} Apesar desses progressos, mesmo nos serviços com altos índices de cura, cerca de 25% das crianças ainda apresentam recidiva da doença.⁴

A maioria das recidivas ocorre nos cinco primeiros anos do diagnóstico e surgem na medula óssea.⁴ Ocasionalmente a recidiva pode inicialmente ser encontrada num sítio extra-medular como no sistema nervoso central ou nos testículos.¹

Os resultados do tratamento com a quimioterapia para a recidiva da LLA permanecem insatisfatórios, especialmente em recidivas precoces e em pacientes que apresentaram pior prognóstico ao diagnóstico. Apenas pacientes com uma recidiva tardia ou com uma recidiva extra-medular isolada possuem chances razoáveis de cura depois de quimioterapia de segunda escolha. Esses resultados podem ser aprimorados pelo transplante alogênico de medula óssea quando um doador compatível está disponível.⁴

Com o uso do regime quimioterápico similar aquele usado na indução inicial, 50 a 70% dos pacientes alcançam, pelo menos, uma segunda remissão curta. Uma pequena porcentagem dos pacientes, aqueles em que a remissão durou mais do que dois anos, pode beneficiar-se com novo esquema terapêutico, que geralmente utiliza o transplante de medula óssea alogênico para consolidação da remissão e atingir remissão completa com chances de cura.¹

Novas terapias preferencialmente não quimioterápicas são, portanto, urgentemente requeridas, uma delas é a terapia direcionada com anticorpos monoclonais. Os blastos da LLA expressam uma variedade de antígenos específicos que podem servir como alvos, por exemplo, CD19, CD20, CD22, CD33, CD52. A maior experiência disponível é sobre o anti-CD20 (Rituximab) que levou ao avanço significativo no desfecho do linfoma não-Hodgkin de células B. Na LLA, o Rituximab é combinado com quimioterapia principalmente em LLA B-maturo/linfoma de Burkitt e os resultados preliminares são promissores.^{5,6} O Rituximab é um anticorpo monoclonal anti-CD20 direcionado contra as células B, capaz de induzir apoptose

dessas células pela citotoxicidade complemento-dependente, em adição a citotoxicidade anticorpo-dependente, célula-mediada e lise.¹

O pré-requisito para a terapia com anticorpos é a presença do antígeno-alvo em pelo menos 20-30% das células blásticas. O marcador celular CD20 é expresso em mais de um terço dos blastos da LLA B-precursora, particularmente em pacientes idosos (40-50%), e na maioria dos blastos da LLA B-maturo (80-90%). Isso fornece subsídio para explorar o papel potencial do tratamento com Rituximab (anti-CD20) na LLA B-precursora, LLA B-maturo e linfoma de Burkitt.⁷

Este trabalho relata os aspectos clínicos, laboratoriais, citológicos e imunofenotípicos, bem como a evolução clínica e resposta terapêutica incluindo a recidiva precoce de um paciente masculino de 13 anos de idade, filho único, testemunha de Jeová que por motivos religiosos não aceita transfusão sanguínea, referido ao Hospital Universitário (HU – Florianópolis/SC), em setembro de 2003, devido a uma pancitopenia, recebendo diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

2 OBJETIVOS

- ✓ Relatar um caso de recidiva precoce de Leucemia Linfoblástica Aguda em paciente adolescente que atingiu remissão completa com o uso do Rituximab combinado à quimioterapia.
- ✓ Realizar uma revisão de literatura.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As leucemias agudas são raras doenças que coletivamente representam 35% de todas as malignidades da infância. Aproximadamente 2500 novos casos ocorrem anualmente nos Estados Unidos. Oitenta por cento desses são leucemia linfoblástica aguda.⁸

As leucemias da infância podem ser classificadas como agudas e crônicas. A leucemia aguda se refere a doenças caracterizadas pela predominância de precursor mielóide ou linfóide imaturo. Essa classificação divide as formas agudas em mielóides e linfoblásticas. Aproximadamente 80% das leucemias agudas são linfoblástica e 15% são mielóide.⁸

As leucemias linfoblásticas agudas foram divididas, pelos critérios da FAB (comitê franco-americano-britânico), em subgrupos L1, L2 e L3¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu uma nova classificação para LMA e LLA que adiciona fatores clínicos, moleculares à classificação morfológica usual.^{1,9}

Os blastos da LLA expressam também, uma variedade de antígenos linhagem-específicos e combinações de antígenos, que são usados para o estabelecimento do diagnóstico e definição dos subtipos imunológicos. Antígenos de superfície e intracelular podem, no entanto, também servir como alvos para tratamento com anticorpos monoclonais. Baseada na expressão de antígenos de superfície celular a LLA pode ser dividida em diversas formas. As cinco formas mais comuns são pró-B, pré-B, B comum, B maduro e de células T.¹⁰

A classificação da leucemia por imunofenotipagem é baseada na expressão de um padrão de antígenos linhagem-associados; nenhum antígeno individualmente é verdadeiramente linhagem-específico. A linhagem de células B na LLA expressa CD19 e CD22, o último antígeno é expresso primeiro no citoplasma e depois na membrana celular.⁸

Com exceção da LLA de células B, o valor da imunofenotipagem como preditor do resultado do tratamento, independente das características de apresentação, permanece controverso¹¹. Os resultados dos ensaios clínicos têm sugerido que a terapia altamente efetiva aboliu o impacto prognóstico de uma variedade de subtipos imunológicos previamente considerados como de pior prognóstico.^{12, 13} A distribuição dos subtipos imunofenotípicos na LLA é demonstrada na tabela 1.

TABELA 1 – Distribuição dos subtipos imunofenotípicos na LLA.

Imunofenotipagem	Pacientes (%)	Sobrevida em 5 anos sem evento	
		Todos pacientes	Pacientes >1 ano de idade
pró B CD10-	5.2	0.52 (0.07)	0.75 (0.11)
B comum CD10+	63.1	0.75 (0.02)	0.77 (0.02)
Pré B	15.5	0.71 (0.04)	0.71 (0.04)
B maduro	3.9	0.77 (0.07)	0.79 (0.07)
T	12.3	0.72 (0.04)	0.73 (0.07)

FONTE: Ensaio clínico alemão multicentrico ALL- BFM 86. H. Riehm, personal communication, 1996⁸.

A LLA de células B maduras representa 3% a 4% de todos os caso de LLA na infância.¹⁴ Os blastos de células B são definidos pela presença de imunoglobulinas (Ig) na superfície, mais freqüente IgM, que é monoclonal para cadeias leves κ ou λ em 30% e 60% dos pacientes respectivamente. Estas células geralmente expressam outros antígenos de células B, incluindo CD20, CD19 e HLA-DR.⁸

Os linfoblastos, que são menos maduros que células B, expressam imunoglobulinas de superfície e sintetizam cadeias pesadas de imunoglobulinas citoplasmáticas, são observados em aproximadamente 15% dos casos.¹² Cerca de 90% desses casos expressam CD10 e são de morfologia L1. Uma translocação cromossômica específica t(1;19)(q23;p13) é observada em aproximadamente 25% dos casos de LLA de células pré-B, deste modo a translocação ocorre em 5% a 6% de todos os casos de LLA em crianças.⁸

A maioria das LLA na infância são derivadas de células B-precursoras muito imaturas para sintetizar imunoglobulinas citoplasmáticas. Elas expressam antígenos de superfície CD19, CD10 e CD20, dependendo do seu estágio de maturação. Expressão de CD10, o antígeno LLA comum (CALLA), é detectado na maioria das leucemias de células B imatura. Leucemias CALLA-positivo sem imunoglobulinas citoplasmáticas também são referidas como LLA tipo comum. Elas constituem cerca de 60% das LLA da infância.⁸

O antígeno linhagem-independente CD34 é expesso numa porcentagem alta de casos de LLA de células B-precursoras e células T na infância e tem sido associado com características de apresentação desfavoráveis.⁸

Em adultos os fatores prognósticos mais importantes como idade, contagem de leucócitos (CL), imunofenótipo, citogenética e genética molecular são determinados no momento do diagnóstico. Parâmetros clínicos como o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou tumores mediastinais têm menores ou nenhum valor prognóstico. No entanto, a resposta ao tratamento está significativamente relacionada ao desfecho. Isso inclui

o tempo para alcançar remissão completa (RC), principalmente analisada após 2-4 semanas, além do nível e o curso de doença residual mínima durante a terapia de indução e consolidação.⁷ (**Quadro 1**).

QUADRO 1 – Fatores prognósticos adversos na LLA.

Características clínicas	Idade avançada: >50 anos, >60 anos Alta CL: >30000/mm ³ em linhagem B
Imunofenótipo	Pró-B (linhagem B, CD10-) Pré-T (linhagem T, CD1a-, sCD3-) T maturo (linhagem T, CD1a-, sCD3+)
Citogenética/genética molecular	t(9;22)/BCR-ABL ou t(4;11)/ALL1-AF4
Resposta ao tratamento	Alcance tardio RC: >3,4 semanas Positividade de DRM

FONTE: Adverse prognostic factors as they emerged from the more than 3000 adult ALL patients treated in the GMALL (German Multicenter Studies for Adult ALL) trials.⁸

A aplicação de maior significado para monitorização de doença residual mínima (DRM) no tratamento de primeira linha da LLA é a avaliação da resposta inicial da terapia citotóxica. Níveis baixos ou ausência de DRM na medula óssea após completar a terapia de indução aparenta predizer um bom prognóstico. Dependendo do protocolo de tratamento, a negatividade de DRM é associada com taxas totais de recidiva de apenas 2-10%. Por outro lado, diversos estudos provaram que altos níveis de DRM no final do tratamento de indução estão associados com altas taxas de recidiva de 70-100%. Análises estatísticas demonstram que o status da DRM após a terapia de indução é o fator prognóstico de maior significado, independente de outros fatores de risco relevantes, como idade, contagem de blastos, imunofenotipo, presença de aberrações cromossômicas no diagnóstico e resposta à prednisona.⁷

O valor preditivo da monitorização de DRM é particularmente claro após a recidiva da LLA, como demonstrado pelo grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM)⁷. Isso pode ser percebido na avaliação precoce da resposta ao tratamento após a segunda indução. Baixos níveis de DRM ($<10^{-3}$) foram associados com probabilidade de sobrevida livre de recidiva de 86%, ao passo que níveis de DRM $>10^{-3}$ foram uniformemente preditivos de prognóstico sombrio (probabilidade de sobrevida livre de recidiva de 0%).⁷

Desde 1983 o grupo BFM trata recidivas de LLA com blocos de quimioterapia intensiva com agentes anti-neoplásicos sem resistência cruzada, radioterapia cranial ou

crânio-espinhal e terapia de manutenção. Esse grupo classificou as recidivas de LLA em muito precoces, precoces e tardias de acordo com o tempo de diagnóstico da recidiva (<18; >18 e <30; >30 meses, respectivamente) e demonstrou que aproximadamente 2/3 da pequena fração de crianças com recidiva extra-medular tardia e cerca de 1/3 daqueles com recidiva extra-medular precoce pode ser tratada de forma eficaz com quimioterapia; em contrapartida a recidiva em medula óssea ocorrendo precocemente ou com imunofenótipo T pode ser curada apenas com transplante de medula óssea. O conceito de que, após quimioterapia intensiva de primeira linha, apenas as recidivas tardias têm boas chances de cura através de quimioterapia é confirmada pelos resultados obtidos por outros grupos de tratamento.⁴

Diferentes locais e o tempo da recidiva podem ser os fatores mais importantes predizendo o resultado após a primeira recidiva. Com exceção da recidiva isolada extra-medular tardia (mais de seis meses a partir do final da terapia) em que a quimioterapia isolada tem um papel favorável, todos os outros tipos de recidiva que surgem durante a terapia ou entre os 30 meses a partir do diagnóstico da LLA parecem se beneficiar mais de transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) do que quimioterapia.⁴

De qualquer maneira, os resultados depois da recidiva permanecem ruins. Dos 4464 pacientes participantes do Children's Cancer Group (CCG), 1023 sofreram eventos adversos. Recidivas medular, em sistema nervoso central e testicular foram observadas em 539 pacientes (53% dos eventos), 194 pacientes (19% dos eventos) e 56 pacientes (5% dos eventos) respectivamente. A sobrevida em três anos após recidiva em medula, SNC e testículos foi de 28%, 60% e 60% respectivamente. Apesar dos regimes de terapia de salvamento com taxas substanciais de remissão completa e da disponibilidade do TCTH para diversos pacientes, a sobrevida em 3 anos foi menor que 10% para pacientes com recidiva medular entre os 3 primeiros anos do diagnóstico.¹⁶

Apesar da taxa de cura da LLA na infância ser maior que 80%, ainda muitos pacientes desenvolvem sérias complicações agudas e tardias em consequência dos efeitos colaterais dos tratamentos. Esses são especialmente severos naqueles pacientes que necessitam do TCTH para a cura. Além do mais, a taxa de sobrevida em adultos com LLA permanece abaixo de 40% na maioria dos estudos, e o resultado do tratamento é ruim entre os pacientes que recidivam com os regimes de primeira linha para LLA. Entretanto, esforços estão sendo realizados para desenvolver novas abordagens de tratamento com o objetivo de melhorar tanto a taxa de cura como a qualidade de vida dos pacientes com LLA.¹⁷

As abordagens mais promissoras são provavelmente as terapias direcionadas com mecanismos de ação diferente da quimioterapia convencional. Essas incluem direcionamento

molecular com *kinase* inibidores, como o Imatinib, mas também a terapia com anticorpos direcionada aos antígenos de superfície dos blastos leucêmicos. Antígenos de superfície, assim como antígenos intracelulares, podem servir como alvos para o tratamento com anticorpos monoclonais (MoAbs). Os MoAbs podem ser administrados em forma não conjugada, conjugados com imunotoxinas ou agente quimioterápicos, conjugados com moléculas radioativas que irão liberar a radiação seletivamente para as células malignas, e como anticorpos bi-específicos, que podem atingir maior especificidade uma vez que são direcionados para dois antígenos. A terapia com anticorpos é uma abordagem terapêutica alternativa e atrativa na LLA uma vez que é direcionada, subtipo específica e, comparada à quimioterapia, possui diferentes mecanismos de ação e efeitos colaterais.¹⁰

O pré-requisito para terapia com MoAbs é a presença do antígeno alvo em pelo menos 20 a 30% dos blastos leucêmicos. Com uma maior incidência de células antígeno-positivas, a chance de resposta clínica ainda aumenta. Os antígenos alvo frequentemente não são expressos exclusivamente nas células malignas, mas também na superfície de células hematopoiéticas normais, o que faz o efeito citotóxico menos seletivo. A terapia com MoAbs é limitada também pelo fato que pode ser menos efetiva em pacientes com grandes massas tumorais (i.e., doença de bulky) e em pacientes com imunossupressão (i.e., se o mecanismo de ação é célula-mediado). O tratamento com anticorpos pode ser administrado como agentes únicos ou em combinação com quimioterapia, para “*purging*” como terapia pós-transplante, e pode ser particularmente efetivo em baixo nível de doença (pacientes DRM-positivos).⁷

A combinação de MoAbs com quimioterapia citotóxica tem sido utilizada com sucesso em diversas malignidades como linfoma, leucemia linfocítica crônica, cancer de mama e cancer de cólon. Estudos estão sendo realizados com anticorpos monoclonais como anti-CD22 (epratuzumab) e com anti-CD52 (campath) em LLA pediátrica pelo Children’s Oncology Group(COG). Dado o sucesso de combinações do Rituximab e quimioterapia citotóxica no linfoma, apesar das preocupações sobre *stem cells* com diferentes perfis antigênicos, combinações de MoAbs e agentes citotóxicos podem sustentar resultados promissores na recidiva da LLA.¹⁶

O Rituximab é um MoAbs quimérico para o CD20 que é expresso em linfócitos B normais e malignos. O CD20 é uma fosfoproteína transmembrana que é expressa na superfície de quase todas as células B, assim como em 40-50% dos blastos na LLA de células B precursora e na maioria dos blastos na LLA B madura (80-90%).^{10,17} O Rituximab exerce atividade antitumoral significativa e levou a uma melhora nos resultados no linfoma não Hodgkin de células B¹⁰, é mais comumente administrado na dose de 375mg/m² em infusões

semanais por um período de 4-6 semanas, entretanto, outros esquemas de administração estão sendo explorados. O sucesso da administração em rota intraventricular também tem sido relatada em casos de recidiva de linfoma no SNC.¹⁷

Uma revisão sobre a terapia monoclonal observou que pacientes com linfoma não Hodgkin tipo Burkitt ou LLA B matura recém diagnosticado, que receberam anti-CD20 combinado com o regime hiper-CVAD, atingiram RC em 89% dos casos. Aparentemente não houve toxicidade adicional comparada a protocolos prévios com quimioterapia isolada¹⁰. Além do mais, diversos relatos de caso suportam a tese de que o Rituximab é capaz de induzir remissão molecular no estado de DRM na LLA^{18,19}. Outra revisão constatou que a adição do rituximab pareceu não aumentar a toxicidade quando comparado a resultados obtidos apenas com quimioterapia e a resposta clínica foi melhorada, especialmente em idosos. Nos pacientes com LLA de células B foi encontrada uma taxa de sobrevida em 3 anos de 77%.¹⁷

Uma pesquisa mostrou que os pacientes com linfoma de células B, que receberam quimioterapia combinada com Rituximab, tiveram taxas de respostas mais elevadas e maior sobrevida livre de doença quando comparado com aqueles tratados com quimioterapia isolada.²⁰

Foi relatado por de Vries *et al.* uma série de três casos de crianças com LLA de células B ou linfoma não Hodgkin, recidivados e refratários à quimioterapia, que a terapia com Rituximab (infusões semanais na dose de 375mg/m²) foi capaz de induzir RC em todos.⁵ Claviez *et al.* obtiveram remissão clínica e redução da DRM em 3 crianças com LLA recidivada tratadas com Rituximab combinado à quimioterapia.²¹

A sensibilidade inerente das células linfóides à radiação tem estimulado o desenvolvimento de MoAbs CD20 marcados radioativamente: Ibritumomab Tiuxetan quelado com yttrium-90 e Tositumab quelado com iodine-131. Ambos são anticorpos murinos puros para promover *clearance* acelerado, limitando a exposição à radiação. Até o momento têm sido usados apenas em pacientes com linfoma.²²

A utilização de MoAbs direcionados para outros marcadores celulares além do CD20 tem sido estudada na LLA. O Epratuzumab, um MoAbs humanizado, é direcionado ao CD22. Apresentou bom perfil de segurança e notável atividade antitumoral, observadas em pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo. Em LLA de células B precursora CD22⁺, a segurança e a praticidade do Epratuzumab foram primeiramente observadas como agente único, e posteriormente em combinação com Prednisona, Vincristina, PEG-asparaginase e Doxorubicina como regime de reindução. A combinação do Epratuzumab e Rituximab

também foi bem tolerada e teve significativa atividade clínica em pacientes com linfoma não Hodgkin de células B recidivados.¹⁷

Artigos de revisão tem demonstrado que o marcador celular CD33 é expresso em 80-90% dos casos de LMA, mas também em 15-20% dos casos de LLA. O Gentuzumab Ozogamicin é um anticorpo humanizado conjugado à droga citotóxica Calicheamicin, aprovado para LMA CD33⁺ no tratamento de recidivas. Como agente único, foi capaz de induzir RC em 30-40% de adultos e crianças com LMA. Algumas crianças que apresentavam recidiva de LLA CD33+ tratadas com Gentuzumab foram capazes de alcançar RC.^{10, 17}

A glicoproteína de superfície celular CD52 expressa na maioria dos linfoblastos B malignos e em quase todos linfoblastos T é alvo para o Alemtuzumab. Esse MoAbs depleta consistentemente os linfócitos do sangue, baço e MO, porém é menos efetivo contra doença linfonodal e extramedular¹⁷. Em alguns casos de recidiva de LLA em adultos foi observado efeito clínico com a redução da CL, *clearance* dos blastos em sangue periférico e remissões parciais.¹⁰

4 RELATO DE CASO

Criança, 13 anos, masculino, branco, previamente saudável, referido ao Hospital Universitário em setembro de 2003 devido apresentar pancitopenia no hemograma. Ao exame físico apresentava-se em bom estado geral, hipocorado (+2/+4), hidratado, afebril, lúcido e orientado.

O hemograma demonstrou a presença de anemia normocrômica normocítica (hemoglobina de 10,4 g/dl), leucopenia com neutropenia (leucócitos totais 1320 por mm³ e neutrófilos totais 515 por mm³) além de plaquetopenia (64.000 plaquetas por mm³).

Foram realizados mielograma, imunofenotipagem, citogenética e anátomo-patológico de medula óssea (MO) através de aspirado e biópsia para avaliação e elucidação diagnóstica.

O resultado da imunofenotipagem do aspirado de MO revelou a presença de 71,5% de blastos com fenótipo e morfologia de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, LLA - B - tipo comum, (**tabela 2**), e a imunofenotipagem do sangue periférico apresentou 9,0% de blastos com o mesmo fenótipo dos encontrados na MO. A histopatologia de MO revelou uma infiltração difusa em torno de 95% da amostra por LLA. A citogenética não demonstrou alterações cromossômicas.

TABELA 2 – Imunofenotipo determinado pela positividade dos antígenos (CDs).

Antígenos	Linfoblastos 71,5%	Antígenos	Linfoblastos 71,5%
CD45	-/+	CD79a	+
CD19	+	TDT	+
HlaDr	+ / ++ heterogêneo	IGM	(-)
CD33	+ em 25%	CD38	-/+
CD34	+	CD13	(-)
CD10	++	CD15	(-)
CD20	-/+	CD117	(-)
CD22	+	MPO	(-)

Fonte: Prontuário médico SAME - HU- UFSC.

Em 4 de outubro de 2003 foi iniciada a poliquimioterapia conforme o protocolo GBTLI LLA-93-Alto Risco. O paciente evoluiu sem intercorrências, desenvolvendo alopecia total a partir do segundo mês de terapia, assim como estrias em tórax e abdômen e acne que foram acompanhadas e tratadas pelo serviço de dermatologia do hospital universitário.

No dia 23/12/03 a imunofenotipagem apresentou uma MO em remissão morfológica com menos de 0,005% de células B imaturas, compatível com ausência de doença residual mínima (DRM).

A partir da 85^a semana de tratamento (26/04/05) foi iniciado o protocolo de manutenção da remissão com Dexametasona, Metotrexate, Vincristina e 6-mercaptopurina.

Durante o acompanhamento do tratamento poliquimioterápico identificou-se, através de imunofenotipagens, o surgimento de DRM a partir de 13/05/04 com a presença 0,008% de células compatíveis com blastos leucêmicos em amostra de MO.

O término da terapia de manutenção ocorreu no dia 16/10/05. O paciente encontrava-se assintomático e continuou o acompanhamento ambulatorial. A imunofenotipagem da medula óssea realizada dia 17/11/05, apresentava remissão morfológica com frequência menor a 0.015% de linfoblastos.

Apenas quatro meses após o término da quimioterapia (29 meses do diagnóstico) o paciente teve recidiva da doença com foco isolado em medula óssea com a presença de 20,4% de blastos linfóides B. (**Tabela 3**).

TABELA 3 – Imunofenotipo determinado pela positividade dos antígenos (CDs).

Antígenos	Linfoblastos 20,4%
CD45	-/+
CD19	+
CD10	++
CD20	-/+
CD34	++
CD38	-/+
CD22	+
TDT	+fraco
CD33	+fraco

Fonte: Prontuário médico SAME - HU- UFSC.

Devido às convicções religiosas do paciente, que não permitem a transfusão de hemoderivados e a ausência de doador de MO aparentado compatível (filho único), optou-se por iniciar o tratamento conforme o protocolo hiper-CVAD. A família estava ciente das possíveis complicações por haver chance de pancitopenia grave com necessidade de transfusão sanguínea, a qual não aceitava.

Foi internado no HU dia 13/02/06 para dar início à quimioterapia. Recebeu Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida e Dexametasona. O tratamento intratecal (TIT) foi feito com Metotrexate e Cytarabina. A punção de LCR foi negativa para pesquisa de células

neoplásicas.

No momento da internação os exames complementares revelaram, hemoglobina de 16,07mg/dl, leucócitos totais 7100 por mm^3 e plaquetopenia (71000 por mm^3). Não havia alterações de enzimas hepáticas e a desidrogenase láctica encontrava-se em níveis normais.

No 9º dia os exames complementares revelaram leucopenia (leucócitos 1450 por mm^3) e plaquetopenia (18000 por mm^3). O segundo ciclo do protocolo hiper-CVAD estava programado para dia 06/03/06.

No dia 02/03/06 o resultado da imunofenotipagem de controle revelou amostra de medula óssea apresentando 82% de linfoblastos, fenótipo compatível com leucemia linfóide aguda de células B precursoras (LLA B - tipo comum), demonstrando que não houve resposta à quimioterapia instituída. Em virtude disso foi proposto outro esquema terapêutico com Rituximab associado à quimioterapia.

Foi internado novamente para dar início ao esquema R-ICE (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatinum e Etoposide) no dia 10/03/06. A Ifosfamida foi suprimida do esquema por aumentar o risco de pancitopenia grave e o paciente não aceitar transfusão de sangue.

Durante a primeira infusão do Rituximab 700mg endovenoso, ocorreu reação alérgica com início de edema de glote, eritema facial, urticária e febre, recebeu hidrocortisona, meperidina, prometazina e maleato de dexclorfeniramina. As infusões subseqüentes do Rituximab, 1 vez a cada 21 dias, ocorreram sem complicações.

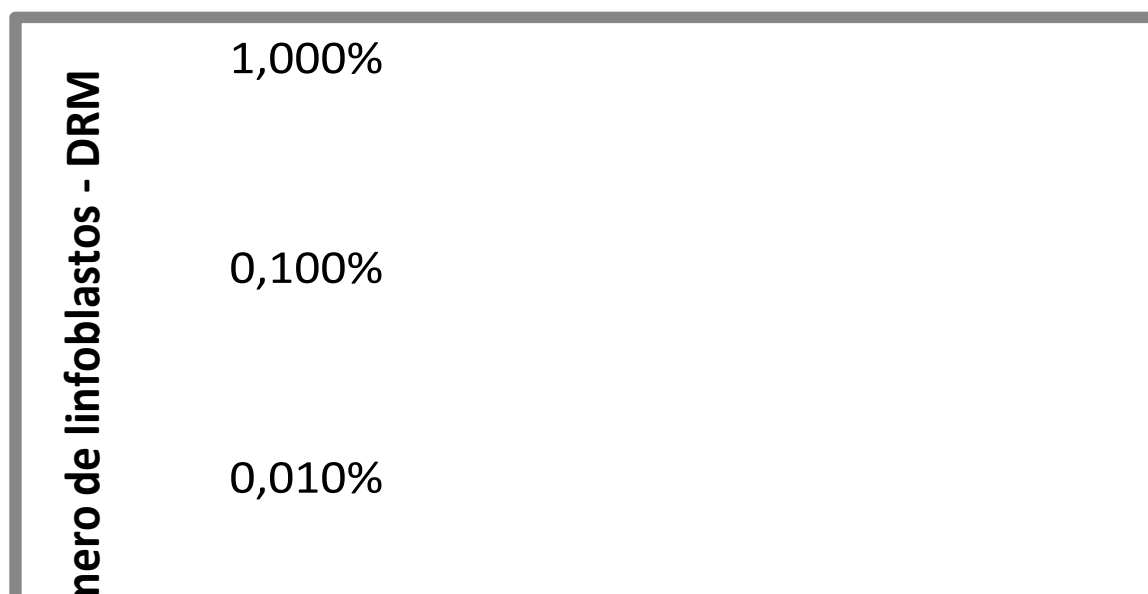
Foram realizados outros sete ciclos do esquema R-ICE modificado, num total de oito, com intervalos de 21 dias entre os ciclos, necessitando no máximo de 7 dias de internação para cada um. Em todos os ciclos foi utilizado Filgrastima 300mcg/dia, via subcutânea, a partir do segundo dia pós-quimioterapia até a recuperação dos neutrófilos ($> 1000/\text{mm}^3$). Foi realizado o controle de DRM, através de imunofenotipagens, durante o tratamento. **(Figura 1)** Na **tabela 4** está pode-se observar o acompanhamento da terapia feito através de hemogramas seriados.

No dia 31 de agosto de 2006 foi realizado o último ciclo, completando assim a terapia de indução e consolidação. A imunofenotipagem de controle dessa data apresentava a presença 0,03% de DRM.

TABELA 4 – Acompanhamento do tratamento através de hemogramas

Data	31/03/06	12/04/06	14/05/06	22/06/06	15/07/06	31/08/06	22/09/06
Hemoglobina g/dl	4.0	3.8	8.6	10.8	11.5	10.9	13.8
Leucócitos/mm³	12800	3500	1600	8400	2900	2300	4000
Neutrófilos/mm³	12672	3280	1120	7866	2459	1712	2960
Plaquetas/mm³	42000	159000	326000	275000	325000	389000	227000

A partir de fevereiro de 2007 foi iniciada a quimioterapia de manutenção por haver aumento dos blastos nas imunofenotipagens de controle. Essa terapia foi realizada com infusão endovenosa mensal de Rituximab, Vincristina 2,0mg EV a cada 2 meses, Metotrexate e Purinetol oral diários.

**FIGURA 1**- Controle da DRM durante o tratamento da recidiva.

Apesar da terapia de manutenção, uma segunda recidiva medular isolada foi detectada em abril de 2007 com a presença de 11% de blastos linfóides em MO. A imunofenotipagem mostrou que os linfoblastos não possuem CD20, provavelmente devido ao uso prévio do Rituximab. Portanto, abordagens com outros MoAbs estão sendo estudadas para o caso, baseadas nos marcadores presentes nestes blastos (CD22, CD33 e CD52).

5 DISCUSSÃO

Os pacientes portadores de leucemia linfoblástica aguda muito se beneficiaram dos avanços alcançados com os novos regimes poliquimioterápicos destinados à cura da doença. Hoje, estudos demonstram taxas de cura de mais de 80% em crianças e, com a realização do transplante alogênico de células hematopoiéticas esses valores ficam ainda maiores¹⁷. Apesar de todo avanço no tratamento dos casos recém diagnosticados, cerca de 25% dos pacientes apresentam recidiva da doença¹ e o prognóstico desses pacientes é ruim, mesmo com terapias de salvamento com altas taxas de RC e da disponibilidade do transplante de MO, a sobrevida em 3 anos é menor que 10%¹⁶.

Neste trabalho é relatado um caso de LLA num paciente de 13 anos, que no momento do diagnóstico possuía uma contagem de leucócitos de 1320 células por mm^3 e não havia alterações cromossômicas em estudo citogenético. Não foi possível fazer estudo molecular na época. Foi instituído o protocolo de tratamento GBTLI LLA-93, por se tratar de LLA na infância, e a avaliação de remissão se fez na 10ª semana da terapia de indução, sendo observada RC.

O paciente possuía, no momento do diagnóstico, fatores considerados de bom prognóstico como contagem de leucócitos inferior a 30 mil/ mm^3 , citogenética normal e imunofenotipo LLA-B comum. No ensaio clínico GMALL foi demonstrado que uma contagem de leucócitos superior a 30000/ mm^3 está relacionada com pior prognóstico. A presença da translocação t(9;22)(q34;q11) (cromossomo Philadelphia) está associada com uma sobrevida em 5 anos menor que 10% em adultos e de 20-40% em crianças²³.

A idade do surgimento da doença e o tempo de quimioterapia até a remissão completa são fatores de pior prognóstico encontrados nesse caso. Estudos encontraram uma taxa de sobrevida maior que 80% em crianças entre 1 e 5 anos. Essa taxa cai aproximadamente para 60% em adolescentes e é ainda menor em adultos (menor que 40%)^{12,23,24}. Remissões completas atingidas em mais de 4 semanas de tratamento foram associadas com maior probabilidade de recidivas^{4,7,16}. No caso relatado, a remissão completa apenas pôde ser avaliada a partir da 10ª semana em função dos níveis muito baixos de plaquetas e neutrófilos.

Como pode ser observado, durante a terapia de manutenção foi detectado o aparecimento de DRM pela citometria de fluxo, com valores superiores a 10^{-4} . Diversos

estudos têm demonstrado que valores elevados ($>10^{-4}$) de DRM estão altamente relacionados com falha da terapia de indução e com recidivas precoces.⁷ A recidiva medular aconteceu de forma precoce, quatro meses após o término da quimioterapia (29 meses do diagnóstico). Em função do pior prognóstico associado às recidivas precoces e da idade do paciente o protocolo escolhido para o tratamento foi o hiper-CVAD. Para este paciente a única chance de aumentar a sobrevida livre de doença seria conseguir realizar o transplante alogênico de MO. No entanto não havia doador compatível, nem tempo hábil para a busca de doador não aparentado, além de recusar definitivamente a transfusão de sangue.

Duas semanas após o primeiro ciclo de hiper-CVAD não foi observada resposta à terapia, inclusive com aumento no número de linfoblastos na MO (82% de linfoblastos). Outras terapias para reinduzir remissão trariam efeitos citotóxicos indesejáveis e o paciente não suportaria níveis tão baixos e prolongados de anemia e plaquetopenia sem receber transfusão de hemocomponentes.

Os resultados preliminares de estudos realizados com Rituximab associado à quimioterapia, relatos de caso encontrados na literatura demonstrando resultados promissores dessa associação, assim como a presença de mais de 80% de blastos CD20 positivos, motivaram a utilização do esquema R-ICE modificado como terapia de salvamento para a refratariedade da LLA recidivada. A retirada da Ifosfamida foi decidida devido ao grande risco desta droga levar a uma pancitopenia grave e a falha de tratamento com o uso de altas doses de Ciclofosfamida (no protocolo hiper-CVAD).

A análise do gráfico do acompanhamento feita através das imunofenotipagens, mostra um aumento gradual dos níveis de DRM culminando com um percentual de 11% de linfoblastos em maio de 2007, quando se iniciou a avaliação do uso de novos anticorpos monoclonais (anti-CD22, anti-CD33 e anti-CD52) para o caso.

A resposta inicial ao esquema proposto foi excelente; o controle realizado duas semanas após o primeiro ciclo do esquema R-ICE modificado demonstrou MO em remissão morfológica com a presença de 0,6% de blastos leucêmicos, ainda com DRM.

Outros aspectos importantes foram o menor número de dias de internação hospitalar necessários, a melhor qualidade de vida do paciente devido ao menor número de efeitos colaterais e menor toxicidade desse esquema quando comparado aos protocolos quimioterápicos convencionais a que o paciente já havia se submetido. Em nenhum momento ocorreram complicações infecciosas de neutropenia febril.

Até o momento o paciente encontra-se em casa, sob tratamento quimioterápico oral e endovenoso a cada 2 meses. Não foram necessárias reinternações desde 31 de agosto de 2006.

O hemograma se encontra dentro dos padrões de normalidade em todos os seus aspectos (eritrograma, leucograma e plaquetas). Do ponto de vista clínico está assintomático e voltando a estudar, tendo portanto resgatada sua plena atividade de vida.

De maneira geral a terapia com anticorpos é uma promissora abordagem para o tratamento da LLA em adultos e em crianças, que merece estudos sistemáticos com maior número de pacientes. Não existe ainda consenso quanto à seleção dos anticorpos, seus regimes ótimos de utilização e seu papel na manutenção de DRM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appelbaum Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004; 193: 1161-6.
2. Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP. Childhood leukemia -- new advances and challenges. N Engl J Med. 2004;351:601-603.
3. American Cancer Society. Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute. 2000.
4. Uderzo C, Conter V, Dini G, Locatelli F, Miniero R, Tamaro P. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. Haematologica. 2001;86:1-7.
5. de Vries Mj, Veerman Aj, Zwaan CM. Rituximab in three children with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukaemia/Burkitt non-Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2004;125:414-5.
6. Corbacioglu S, Eber S, Gungor T, Hummerjohann J, Niggli F. Induction of long-term remission of a relapsed childhood B-acute lymphoblastic leukemia with rituximab chimeric anti- CD20 monoclonal antibody and autologous stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:327-9.
7. Hoelzer D, Gokbuget N, Ottmann O, Pui CH, Relling MV, Appelbaum FR, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology. 2002:162-92.
8. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
9. World Health Organization Classification of Tumours – Pathology & Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed by Jaffe ES et al, IARC Press; Lyon, 2001
10. Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment with monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia: current knowledge and future prospects. Annals of hematology. 2004 Apr;83(4):201-5.
11. Pui C-H, Behm FG, et al: Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 82:343.
12. Reiter A, Schrappe M, et al: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL – BFM 86. Blood 1994, 84: 3122.

13. Schorin MA, Blattner S, et al: treatment of childhood leukemia: results of Dana- Farber Cancer Institute Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740.
14. Ludwig W-D, Reiter A, et al: Immunophenotype features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German multicentre trials ALL-BFM and GMALL. *Leuk Lymphoma* 1994; 13:71.
15. Sullivan MP, Pullen DJ, et al: Clinical and Biological heterogeneity of childhood B cell acute lymphocytic leukemia: implications for clinical trials. *Leukemia* 1990; 4:6.
16. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *British journal of haematology*. 2005 Dec;131(5):579-87.
17. Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nature reviews*. 2007 Feb;6(2):149-65.
18. Ozsahin H, Fluss J, McLin V, Wacker P (2003) Rituximab with interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation for acute lymphocytic leukemia in second remission. *Med Pediatr Oncol* 38:300–301.
19. Jandula BM, Nomdedeu J, Marin P, Vivancos P (2001) Rituximab can be useful as treatment for minimal residual disease in bcr-abl-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 27:225–227.
20. Coiffier, B. *et al*. CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2002. 346, 235–242.
21. Claviez A, Eckert C, Seeger K, Schrauder A, Schrappe M, Henze G, et al. Rituximab plus chemotherapy in children with relapsed or refractory CD20-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2006 Feb;91(2):272-3.
22. Dillman RO. Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with radiolabelled anti-CD20 monoclonal antibodies. *Clinical and experimental medicine*. 2006 Mar;6(1):1-12.
23. Deangelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology*. 2005:123-30.
24. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood*. 2000;95:3310-3322.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.